

DISERTASI

**PENGARUH *Lactobacillus plantarum* IS-10506
TERHADAP EKSPRESI PROTEIN PENYUSUN
TIGHT JUNCTIONS, KADAR SITOKIN Th1/Th2/Th17,
IgE DAN IgA SPESIFIK Der p SEBAGAI POTENSI
PENCEGAHAN INFLAMASI ALERGI SALURAN NAPAS**

**Penelitian Eksperimental pada Mencit BALB/c yang Disensitisasi
dan Dipaparkan dengan Alergen *Dermatophagoides pteronyssinus***



DEASY FETARAYANI

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

DISERTASI

**PENGARUH *Lactobacillus plantarum* IS-10506
TERHADAP EKSPRESI PROTEIN PENYUSUN
TIGHT JUNCTIONS, KADAR SITOKIN Th1/Th2/Th17,
IgE DAN IgA SPESIFIK Der p SEBAGAI POTENSI
PENCEGAHAN INFLAMASI ALERGI SALURAN NAPAS**

**Penelitian Eksperimental pada Mencit BALB/c yang Disensitisasi
dan Dipaparkan dengan Alergen *Dermatophagoides pteronyssinus***

DEASY FETARAYANI

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

**PENGARUH *Lactobacillus plantarum* IS-10506
TERHADAP EKSPRESI PROTEIN PENYUSUN
TIGHT JUNCTIONS, KADAR SITOKIN Th1/Th2/Th17,
IgE DAN IgA SPESIFIK Der p SEBAGAI POTENSI
PENCEGAHAN INFLAMASI ALERGI SALURAN NAPAS**

**Penelitian Eksperimental pada Mencit BALB/c yang Disensitisasi
dan Dipaparkan dengan Alergen *Dermatophagoides pteronyssinus***

DISERTASI

**Untuk memperoleh Gelar Doktor
dalam Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
dan dipertahankan di Hadapan Panitia
Ujian Akhir Tahap 2 (Terbuka)**

**Hari : Rabu
Tanggal : 16 Februari 2022
Pukul : 10.00-12.00 WIB**

Oleh:

**DEASY FETARAYANI
011417017335**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

DISERTASI

**PENGARUH *Lactobacillus plantarum* IS-10506
TERHADAP EKSPRESI PROTEIN PENYUSUN
TIGHT JUNCTIONS, KADAR SITOKIN Th1/Th2/Th17,
IgE DAN IgA SPESIFIK Der p SEBAGAI POTENSI PENCEGAHAN
INFLAMASI ALERGI SALURAN NAPAS**

**Penelitian Eksperimental pada Mencit BALB/c yang Disensitisasi dan Dipaparkan
dengan Alergen *Dermatophagoides pteronyssinus***

TELAH DISETUJUI

PADA TANGGAL: 16 FEBRUARI 2022

Oleh:

Promotor



Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, dr., Sp.KK(K), FINS DV, FAADV
NIP. 19670804 199703 2 002

Kopromotor



Dr. Gatot Soegiarto, dr., Sp.PD, K-AI, FINASIM
NIP. 19610221 198803 1 003

**Disertasi ini telah diuji dan dinilai
oleh panitia penguji Ujian Tahap 1 (Tertutup)
pada Tanggal 4 Februari 2022**

Panitia penguji:

- Ketua : 1. Dr. Anang Endaryanto, dr., Sp.A(K)
- Anggota : 2. Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, dr., Sp.KK(K)
3. Dr. Gatot Soegiarto, dr., Sp.PD, K-AI
4. Prof. Dr. Iris Rengganis, dr., Sp.PD, K-AI
5. Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., M.Si
6. Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes
7. Dr. Alpha Fardah Athiyyah, dr., Sp.A(K)
8. Dr. Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK(K)

Ditetapkan dengan Surat Tugas^[1]_[SEP]
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Disertasi^[1]_[SEP]
Nomor : 1178/ UN3.1.1/DL/2022
Tanggal : 28 Januari 2022

SURAT PERNYATAAN PENELITIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Deasy Fetarayani, dr., Sp.PD, K-AI
NIM : 011417017335
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Alamat / No. Telp : Jl. Babatan Pratama 13/K-4 Wiyung Surabaya /
08123267551

dengan ini menyatakan bahwa:

1. Disertasi saya ini adalah asli dan benar-benar hasil karya sendiri, dan bukan hasil karya orang lain dengan mengatas namakan saya, serta bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (*plagiatism*) dari hasil karya orang lain. Disertasi belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik baik di Universitas Airlangga maupun di Perguruan Tinggi lainnya;
2. Dalam Disertasi ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar kepustakaan;
3. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya, dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya tulis Disertasi ini, serta sanksi-sanksi lainnya sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Surabaya, 7 Februari 2022

Yang membuat pernyataan,



Deasy Fetarayani, dr., Sp.PD, K-AI
NIM. 011417017335

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah Robbil ‘aalamiin, segala puji hanya milik Allah SWT semata, Tuhan Pencipta dan Pemelihara seluruh alam, Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, sehingga penyusun dapat menyelesaikan disertasi dengan judul “Pengaruh *Lactobacillus plantarum* IS-10506 terhadap Ekspresi Protein Penyusun *Tight Junctions*, Kadar Sitokin Th1/Th2/Th17, IgE dan IgA Spesifik Der p sebagai Potensi Pencegahan Inflamasi Alergi Saluran Napas (Penelitian Eksperimental pada Mencit BALB/c yang Disensitisasi dan Dipaparkan dengan Alergen *Dermatophagoides pteronyssinus*)”.

Disertasi ini dapat diselesaikan karena dorongan, bimbingan, saran dan perbaikan dari Promotor, Ko-Promotor dan Tim Penguji. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati perkenankanlah saya menghaturkan ucapan terima kasih yang tulus dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, dr., Sp.KK(K), FINSADV, FAADV sebagai promotor yang penuh pengertian, perhatian dan kesabaran, serta banyak memberikan dukungan mental, nasihat, semangat, memberikan solusi, dan berbagai kemudahan, meluangkan waktu untuk menerima konsultasi, memberikan arahan dan masukan sehingga disertasi ini dapat terselesaikan dengan baik.

Dr. Gatot Soegiarto, dr., Sp.PD, K-AI, FINASIM sebagai ko-promotor yang selalu menyempatkan waktu untuk memberikan bimbingan, arahan, motivasi dan ide-ide dalam penelitian serta membantu kelancaran pelaksanaan penelitian dan penyusunan disertasi ini.

Prof. Dr. Moch. Nasih, SE., MT., Ak. sebagai Rektor Universitas Airlangga dan Prof. Fasichul Lisan, Apt. sebagai mantan Rektor Universitas Airlangga atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga .

Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K) sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K) dan Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Kes, Sp.PD, K-EMD, FINASIM sebagai mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, beserta jajaran dekanat atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan ini.

Dr. Joni Wahyuadi, dr., Sp.BS(K) sebagai Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Harsono, dr. dan Dodo Anando, dr., MPH., sebagai mantan Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya beserta jajaran direksi dan staf yang telah memberikan dukungan dan fasilitas selama mengikuti pendidikan ini.

Prof. Dr. Hendy Hendarto, dr., Sp.OG(K) sebagai Ketua Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran, Prof. Dr. Joewono Soeroso, dr., M.Sc., Sp.PD, K-R, FINASIM dan Prof. Dr. Teddy Ontoseno, dr., Sp.A(K) selaku mantan Ketua Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah banyak memberikan asuhan akademik dan bimbingan selama pendidikan.

Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, dr., Sp.KK(K), FINSADV, FAADV, Dr. Gatot Soegiarto, dr., Sp.PD, K-AI, FINASIM, Prof. Dr. I Ketut Sudiana, drs., M.S., Prof. Dr. Iris Rengganis, dr., Sp.PD, K-AI, FINASIM, Dr. Anang Endaryanto, dr., Sp.A(K), Dr. H. Budi Utomo, dr., M.Kes, Dr. Alpha Fardah Athiyyah, dr.,

Sp.A(K), Dr. Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK(K) selaku para penguji yang memberikan arahan, saran, dan perbaikan untuk disertasi saya ini.

Seluruh staf pengajar pada Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga: Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr., M.S., Prof. Soetjipto, dr., M.S., Ph.D, Prof. Dr. Haryanto JM, dr., AIFM (Alm), Prof. Retno Handajani, dr., M.S., Ph.D, Prof. Dr. Indri Safitri, dr., M.S., Prof. Kuntoro, dr., MPH., Dr. PH, Prof. Purnomo Suryohudoyo, dr., Sp.BK, Prof. Dr. H. Muhammad Zainuddin, Apt., Prof. Dr. I Ketut Sudiana, drs., M.S., Prof. Dr. Harianto Notopuro, dr., M.S., Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr., M.Sc., Sp.Par(K)., FIAC, Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, DVM., M.Sc., Widodo Jatim Pudjirahardjo, dr., M.S., MPH., Ph.D, Dr. Florentina Sustini, dr., M.S., Dr. Sunarjo, dr., M.S., M.Sc., Dr. Susilowati Andajani, dr., M.S., Dr. H. Budi Utomo, dr., M.S., Siti Pariani, dr., MS., Ph.D, Dr. Phil. Toetik Koesbardiati, Dra., DFM, Dr. FM. Judajana, dr., Sp.PK(K-Im), Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes, Dr. Ferdiansyah, dr., Sp.OT(K), Dr. Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK(K) yang banyak memberikan ilmu dan wawasan dalam pendidikan yang saya tempuh.

Prof. Usman Hadi, dr., Ph.D., Sp.PD, K-PTI, FINASIM selaku pembimbing akademik yang telah banyak memberikan bimbingan dan dukungan selama pendidikan ini.

Dr. Anang Endaryanto, dr., Sp.A(K) yang telah memberikan ide dasar penelitian disertasi ini dan memberikan banyak masukan terkait disertasi juga sekaligus sebagai Ketua Penguji Ujian Tertutup.

Prof. Dr. Ingrid S. Surono, Ir., M.Sc., atas kesediaannya dengan ikhlas membantu menyediakan probiotik maupun berbagai informasi ilmiah terbaru untuk penulisan disertasi ini sekaligus juga sebagai penguji tamu ujian terbuka.

Novi Arianti Apt., M.Farm.Klin., dari Instalasi Farmasi RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang membantu proses pengemasan ulang probiotik.

Prof. Dr. Widjiati, drh., M.Si. dari Laboratorium Embriologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga dan Akhmad Afifudin Al-Anshori, drh. serta semua rekan dalam tim penelitian di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga yang telah membantu dengan tulus ikhlas dan penuh kesabaran selama penulis melakukan proses penelitian.

Dyah Fauziah, dr., Sp.PA(K) dan Priangga Adi Wiratama, dr., Sp.PA sebagai Ketua dan Staf pengajar Departemen/KSM Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang memberikan fasilitas pemeriksaan dan pembacaan histopatologi serta imunohistokimia pada penelitian ini. Juga kami ucapkan terima kasih kepada Ary Wahyudiono, Amd.Am atas bantuan yang diberikan selama di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Dr. Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK(K) dan Munawaroh Fitriah, dr., Sp.PK sebagai Ketua dan Staf pengajar Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang memberikan fasilitas pemeriksaan *haematology analyzer*, *Cytometric Bead Array*, dan ELISA pada penelitian ini. Juga kami ucapkan terima kasih kepada Yuanita Bahar, Amd.AK atas bantuan yang diberikan selama di Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Dr. H. Budi Utomo, dr., M.Kes selaku konsultan di bidang metodologi penelitian dan statistika yang sudah dengan sabar membimbing saya dalam hal metode penelitian, analisis statistika serta aplikasi dalam penelitian saya.

Prof. Dr. Ugroseno Yudho Bintoro, dr., Sp.PD, K-HOM, FINASIM dan Dr. Jongky Hendro Prajitno, dr., Sp.PD, K-EMD, FINASIM sebagai Ketua dan Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam, serta seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Dr. Gatot Soegiarto, dr., Sp.PD, K-AI, FINASIM selaku Ketua Divisi Alergi dan Imunologi Klinik Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga serta seluruh Staf Divisi Alergi dan Imunologi Klinik Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas yaitu Ari Baskoro, dr., Sp.PD, K-AI, FINASIM dan Wita Kartika Nurani, dr., Sp.PD, K-AI, FINASIM, juga staf purna tugas Chairul Effendi dr., Sp.PD, K-AI, FINASIM, saya mengucapkan terima kasih yang tak terhingga atas bantuan, dorongan semangat, pengertian dan kerjasamanya selama saya menjalani pendidikan ini.

Dr. Laksmi Wulandari, dr., Sp.P(K), FCCP, Dr. Alpha Fardah Athiyyah, dr., Sp.A(K), Dr. Risky Vitria Prasetyo, dr., Sp.A(K), Dr. Hanik Badriyah Hidayati, dr., Sp.S(K), Dr. Hermina Novida, dr., Sp.PD, K-EMD, FINASIM, Radityastuti, dr., Sp.KK, Dr. Yulia Primitasari, dr., SpM(K), dan Dr. Reni Prastyani, dr., Sp.M(K) yang telah memberi masukan dan bantuan dalam teknis pelaksanaan penelitian.

Seluruh guru dan dosen yang telah membimbing saya semenjak masih di Taman Kanak-kanak hingga Pendidikan Dokter Spesialis Konsultan yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu, saya mengucapkan penghargaan setinggi-

tingginya atas semua ilmu dan wawasan pengetahuan yang telah diberikan selama ini kepada saya.

Seluruh teman seperjuangan, senasib, dan sepenanggungan peserta Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Angkatan 2014/2015 yang saling menemani, memotivasi, bekerja sama, saling mendukung, dan mengingatkan serta memberi masukan. Terima kasih atas kerjasama, keakraban, dan kekompakan yang terjalin selama ini.

Seluruh staf dan tenaga kependidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Mbak Arinil, Mbak Rossy, Mbak Restu, Mbak Indah, Mbak Siti, Mbak Lily, Mbak Ulil, Mbak Lies, Mbak Suci, Mbak Jum, Mas Japar, dan Mas Leman, kami mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas bantuan yang diberikan kepada saya.

Dr. Arifa Mustika, dr., M.Si dan Dr. Reny I'thisom, S.Pi., M.Si serta tim kesekretariatan S3 yaitu Mbak Adhdriyani, A.Md, Mbak Pramita Kurniasari, A.Md, Mbak Fitriyah Diah Isnaini, A.Md, dan Mas Shobkhi Mafakhir atas segala bantuan yang diberikan sejak awal masuk menjadi peserta pendidikan Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga sampai selesai menempuh pendidikan ini.

Akhirnya pada kesempatan ini, saya sampaikan rasa hormat, kasih sayang, dan terima kasih sedalam-dalamnya kepada:

Ayah dan Ibu yang saya cintai Ir. Digul Siswanto, M.Sc. dan Rr. Moerguriljani yang dengan segenap cinta, kasih sayang dan perjuangan dalam membesarkan, mendidik, memberikan suri tauladan, memberikan kebaikan dan doa

sepanjang hidupnya untuk saya. Juga kepada Ayah dan Ibu Mertua saya H. Noor Sasongko, dr. (alm) dan Koes Soesilaksmi, drg. (alm).

Terima kasih yang tulus untuk suami saya Harnopriyadi Noorlaksmiatmo, dr., Sp. OG atas segala dorongan semangat dan dukungan baik moral maupun material, juga waktu dan motivasi yang diberikan sehingga saya bisa menyelesaikan pendidikan ini. Juga untuk anak-anak saya tercinta Adristi Farahiyah Noorharyani, Ardelia Hashifah Noorharyani, dan Ardra Rafif Noorharyatmo yang memberi semangat dan menjadi sumber kebahagiaan saya.

Kakak dan adik kandung saya maupun kakak dan adik ipar saya yang telah membantu, memberikan dorongan dan motivasi untuk menyelesaikan pendidikan saya.

Kepada semua pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu, terima kasih atas segala bantuan yang diberikan sehingga disertasi ini dapat diselesaikan. Mohon maaf atas segala kesalahan dan kekhilafan yang pernah saya lakukan.

Semoga penelitian ini membawa manfaat bagi umat manusia dan bagi kemajuan ilmu kedokteran khususnya di bidang alergi dan imunologi. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan keberkahan dan hidayahNya kepada semua pihak yang telah berjasa besar dalam penyelesaian disertasi ini.

Januari 2022

Penulis

RINGKASAN

**Pengaruh *Lactobacillus plantarum* IS-10506
terhadap Ekspresi Protein Penyusun *Tight Junctions*,
Kadar Sitokin Th1/Th2/Th17, IgE dan IgA Spesifik Der p
sebagai Potensi Pencegahan Inflamasi Alergi Saluran Napas**

**Penelitian Eksperimental pada Mencit BALB/c yang Disensitisasi dan
Dipaparkan dengan Alergen *Dermatophagoides pteronyssinus***

Prevalensi penyakit alergi termasuk rinitis dan asma di seluruh dunia cenderung meningkat. Di berbagai negara industri maju, prevalensinya cenderung mendatar, sebaliknya di beberapa negara sedang berkembang, termasuk Indonesia, prevalensinya cenderung meningkat. Adanya peningkatan prevalensi penyakit alergi yang sangat cepat menyiratkan besarnya pengaruh perubahan lingkungan. Pada tinjauan sistematik terakhir, ditunjukkan bahwa berkurangnya diversitas bakteri berasosiasi dengan perkembangan penyakit alergi. Selanjutnya adanya konsep *the gut-lung axis* memungkinkan manipulasi di saluran cerna akan memberikan manfaat pada saluran napas dimana hal ini perlu dibuktikan apakah secara konseptual memang benar adanya. Berdasarkan perspektif tersebut, maka penggunaan suplementasi probiotik nampaknya bisa menjadi pilihan untuk pencegahan penyakit alergi saluran napas. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 merupakan probiotik galur asli Indonesia yang berasal dari dadih, susu kerbau fermentasi tradisional dari Sumatera Barat.

Epitel saluran napas membentuk fungsi *barrier* struktural pertama terhadap alergen inhalan. Fungsi *barrier* epitel ini dipertahankan terutama oleh pembentukan *tight junctions* (TJ) yang terdiri dari protein penyusun seperti *claudins*, *occludin*, dan *zonula occludens* (ZO) dan *adherens junctions* (AJ) yang terdiri dari *E-cadherin*, β -*cathenin*, dan α -*cathenin*. Perubahan pada protein TJ berupa penurunan ekspresi mRNA *TJP1* (ZO-1) dan *claudin-18* didapatkan pada mencit yang diberi ekstrak tungau debu rumah untuk menginduksi inflamasi alergi saluran napas. Defisiensi *claudin-18* mengakibatkan disfungsi *barrier* epitel, kerusakan, dan gangguan alveolarisasi pada mencit. Defisiensi *claudin-18* juga diidentifikasi pada sel saluran napas pasien asma. Berbagai penelitian tersebut menggarisbawahi pentingnya protein TJ pada stadium awal asma alergi. Adanya kerusakan *barrier* epitel dapat memudahkan masuknya alergen lebih lanjut ke dalam epitel saluran napas yang kemudian menyebabkan aktivasi sistem imun dan inflamasi lokal yang merupakan karakteristik dari penyakit alergi. Hal ini membuat *barrier* epitel merupakan salah satu target penting pada pencegahan penyakit alergi. Berbagai penelitian mengenai pengaruh penggunaan probiotik untuk perbaikan TJ yang sudah dipublikasi selama ini berfokus pada saluran cerna. Pengaruh *Lactobacillus plantarum* IS-10506 pada perbaikan TJ saluran cerna sudah pernah diteliti secara *in vivo* pada tikus Wistar yang diinduksi lipopolisakarida (LPS) dari *E. coli* serotipe O55:B5 menunjukkan peningkatan ekspresi *occludin* dan ZO-1 dimana mekanisme perbaikan terjadi melalui jalur *signalling* ERK1/MAPK dan JNK/MAPK. Penelitian yang menjelaskan pengaruh probiotik pada TJ saluran napas masih

sangat terbatas, dengan demikian pengaruh probiotik pada TJ saluran napas masih belum sepenuhnya jelas sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

Penelitian ini ingin mengetahui pengaruh *Lactobacillus plantarum* IS-10506 terhadap ekspresi protein penyusun TJ saluran napas yang diwakili oleh *claudin-18*, *occludin*, dan *ZO-1* pada pencegahan inflamasi alergi saluran napas. Model inflamasi alergi saluran napas pada penelitian ini dilakukan melalui sensitisasi dan paparan dengan alergen *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p). Penelitian ini juga ingin menganalisis pengaruh *Lactobacillus plantarum* IS-10506 terhadap kadar sitokin Th1/Th2/Th17, IgE dan IgA spesifik Der p.

Jenis penelitian ini adalah *true experimental* pada hewan coba dengan model rancangan *post-test only control group design*. Unit eksperimen adalah hewan coba mencit *Mus musculus* BALB/c yang dibagi secara acak menjadi tiga kelompok. K0 adalah kelompok kontrol normal (kontrol negatif), yaitu mencit dengan *sham sensitization* dan *sham challenge* serta diberikan plasebo sejak hari -7 sebelum sensitisasi sampai dengan hari 27 setelah sensitisasi. K1 adalah kelompok kontrol positif, yaitu mencit yang disensitisasi dengan 500 AU alergen Der p intraperitoneal dan diberikan paparan 500 AU alergen Der p secara inhalasi serta diberikan plasebo sejak hari -7 sebelum sensitisasi sampai dengan hari 27 setelah sensitisasi. P adalah kelompok perlakuan, yaitu mencit yang disensitisasi dengan 500 AU alergen Der p intraperitoneal dan diberikan paparan 500 AU alergen Der p secara inhalasi serta diberikan probiotik *Lactobacillus plantarum* IS-10506 sejak hari -7 sebelum sensitisasi sampai dengan hari 27 setelah sensitisasi. Pemberian serbuk mikroenkapsulasi *Lactobacillus plantarum* IS-10506 (*GeneBank accession* n° DQ860148) melalui sonde lambung dengan dosis 300 mg (viabilitas $2,8-5,6 \times 10^9$ CFU)/mencit/hari. Ekspresi protein penyusun *tight junctions* yaitu *claudin-18*, *occludin*, dan *ZO-1* pada epitel bronkus diperiksa menggunakan metode imunohistokimia. Kadar sitokin Th1 (IL-2, IFN- γ), Th2 (IL-4, IL-5, IL-13), Th17 (IL-17A) dalam serum dan cairan bilas bronkoalveolar (BAL) diperiksa menggunakan metode *Cytometric Bead Array* (CBA). Kadar IgE spesifik Der p serum diperiksa menggunakan metode *sandwich* ELISA. Kadar IgA spesifik Der p cairan BAL diperiksa menggunakan metode *indirect* ELISA. Jumlah sel inflamasi cairan BAL dihitung dengan alat *haematology analyzer*. Derajat inflamasi histopatologi paru diperiksa dengan pengecatan hematoksilin dan eosin. Penelitian ini telah mendapatkan penilaian dan pengesahan kelaikan etik dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Data hasil penelitian ini dianalisis menggunakan beberapa uji statistik, yaitu uji *one way ANOVA* dengan analisis *post hoc* LSD, uji *Brown-Forsythe* dengan analisis *post hoc* *Games-Howell*, dan uji *Kruskall-Wallis* dengan analisis *post hoc* *Mann-Whitney*.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa *Lactobacillus plantarum* IS-10506 meningkatkan ekspresi protein *claudin-18*, *occludin*, dan *ZO-1* pada epitel bronkus, kadar sitokin Th1 (IL-2 serum), kadar sitokin Th17 (IL-17A cairan BAL), dan kadar IgA spesifik Der p cairan BAL secara bermakna. Tidak ada perbedaan kadar sitokin Th2 baik serum maupun cairan BAL, kadar IgE spesifik Der p serum, jumlah sel neutrofil cairan BAL setelah pemberian *Lactobacillus plantarum* IS-10506. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 terbukti mencegah peningkatan derajat inflamasi histopatologi paru.

SUMMARY

The Effect of *Lactobacillus plantarum* IS-10506 on Tight Junction Proteins Expression, Th1/Th2/Th17 Cytokine, Der p-Specific IgE and IgA Levels as A Potency in Prevention of Allergic Airway Inflammation

Experimental Study on BALB/c Mice Sensitized and Challenged with *Dermatophagoides pteronyssinus* Allergen

The prevalence of allergic diseases including rhinitis and asthma tends to increase worldwide. In some developed industrial countries, the prevalence tends to be flat, on the contrary in several developing countries, including Indonesia, the prevalence tends to increase. The rapid increase in the prevalence of allergic diseases implies the magnitude of the impact in environmental changes. In a recent systematic review, it shown that reduced bacterial diversity was associated with the development of allergic disease. Furthermore, the concept of the gut-lung axis allows manipulation in the gastrointestinal tract will give benefits to the airways where this needs to be proven whether it is conceptually true. Based on this perspective, the use of probiotic supplementation seems to be an option for the prevention of allergic airway disease. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 is an Indonesia native strain probiotic derived from *dadih*, a traditional fermented buffalo milk from West Sumatra.

The airway epithelium forms the first structural barrier function against inhalant allergens. This epithelial barrier function is maintain mainly by the formation of tight junctions (TJ) that consists of constituent proteins such as claudins, occludin, and zonula occludens (ZO) and adherens junctions (AJ) that consists of E-cadherin, β -catenin, and α -catenin. The changes in TJ protein in the form of decreased expression of TJP1 (ZO-1) and claudin-18 mRNA were found in mice given house dust mite extract to induce allergic airway inflammation. Claudin-18 deficiency results in epithelial barrier dysfunction, damage, and impaired alveolarization in mice. Claudin-18 deficiency also identified in the airway cells of asthmatic patients. Various studies show the importance of TJ protein in the early stages of allergic asthma. The epithelial barrier dysfunction can facilitate the allergen to enter into the airway epithelium, which then causes activation of the immune system and local inflammation that being the characteristic of allergic diseases. This makes the epithelial barrier as an important target for the prevention of allergic diseases. Various studies on the effect of using probiotics for TJ improvement that have been published so far have focused on the gastrointestinal tract. The effect of *Lactobacillus plantarum* IS-10506 on the repair of gastrointestinal TJ has been studied in vivo in Wistar rats induced by lipopolysaccharide (LPS) from *E. coli* serotype O55:B5 showed increased expression of occludin and ZO-1 where the repair mechanism occurs through the ERK1/MAPK and JNK/MAPK signaling pathway. Meanwhile, the research that explain the effect of probiotics on the TJ in respiratory tract is still very limited. Thus, the effect of probiotics on the airway TJ is still not completely clear, so further research is needed.

This study aimed to determine the effect of *Lactobacillus plantarum* IS-10506 on respiratory tract TJ proteins expressions represented by claudin-18,

occludin, and ZO-1 in prevention of allergic airway inflammation. The mouse allergic airway inflammation model was made by sensitized and challenged to the *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) allergen. This study also wanted to analyze the effect of *Lactobacillus plantarum* IS-10506 on Th1/Th2/Th17 cytokines, Der p-specific IgE and IgA levels.

The design of research is a true experimental on animals with a post-test only control group design model. The experimental unit were *Mus musculus* BALB/c mice which were randomly divided into three groups. K0 is a normal control group (negative control), namely mice with sham sensitization and sham challenge and given a placebo from day -7 before sensitization to day 27 after sensitization. K1 is a positive control group, namely mice that were sensitized with 500 AU of house dust mite (HDM) allergen Der p intraperitoneally and challenged to 500 AU of HDM allergen Der p by inhalation and given a placebo from day -7 before sensitization until day 27 after sensitization. P is the treatment group, namely mice that were sensitized with 500 AU of HDM allergen Der p intraperitoneally and challenged to 500 AU of HDM allergen Der p by inhalation and given probiotic *Lactobacillus plantarum* IS-10506 from day -7 before sensitization until day 27 after sensitization. Administration of microencapsulated *Lactobacillus plantarum* IS-10506 (*GeneBank accession n°* DQ860148) powder via gastric tube at a dose of 300 mg (viability $2.8-5.6 \times 10^9$ CFU)/mouse/day. Expression of tight junction proteins, namely claudin-18, occludin, and ZO-1 in bronchial epithelium were examined using immunohistochemistry methods. Th1 cytokine levels (IL-2, IFN- γ), Th2 (IL-4, IL-5, IL-13), Th17 (IL-17A) in serum and bronchoalveolar lavage (BAL) fluid were examined using the Cytometric Bead Array (CBA) method. Serum Der p-specific IgE levels were examined using the sandwich ELISA method. The levels of Der p-specific IgA in BAL fluid were examined using the indirect ELISA method. The number inflammatory cells of BAL fluid was calculated using a hematology analyzer. The degree of histopathological inflammation of the lung was examined by hematoxylin and eosin staining. This research has received an ethical feasibility assessment and approval from the Research Ethics Committee (Animal Care and Use Committee) Faculty of Veterinary Medicine, Airlangga University. The data from this study were analyzed using several statistical tests, namely *one way* ANOVA test with LSD *post hoc* analysis, *Brown-Forsythe* test with *Games-Howell post hoc* analysis, and *Kruskall-Wallis* test with *Mann-Whitney post hoc* analysis.

The results of this study indicate that *Lactobacillus plantarum* IS-10506 has been shown to increase the expression of claudin-18, occludin, and ZO-1 proteins in the bronchial epithelium, Th1 cytokine levels (serum IL-2), Th17 cytokine levels (IL-17A in BAL fluid), and Der p-specific IgA levels in BAL fluid. There were no effect of *Lactobacillus plantarum* IS-10506 on the levels of Th2 cytokines (IL-4, IL-5, and IL-13) in serum and BAL fluid, serum Der p-specific IgE levels, and neutrophil cells on BAL fluid. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 shown to prevent an increase in the degree of lung histopathological inflammation.

ABSTRACT

The Effect of *Lactobacillus plantarum* IS-10506 on Strengthening Tight Junction Integrity in Allergic Airway Inflammation Mouse Model

Deasy Fetarayani

Background: The airway epithelium forms the first structural barrier function against inhalant allergens which is maintain mainly by the formation of tight junctions (TJ) that consists of claudins, occludin, and zonula occludens (ZO). The effect of probiotics on the airway TJ is still not completely clear. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 is an Indonesia native strain probiotic derived from *dadih*, a traditional fermented buffalo milk from West Sumatra.

Objective: This study aimed to determine the effect of *Lactobacillus plantarum* IS-10506 on bronchial epithelium TJ in allergic airway inflammation mouse model. This study also wanted to analyze the effect of *Lactobacillus plantarum* IS-10506 on Th1/Th2/Th17 cytokines, Der p-specific IgE and IgA levels.

Methods: Twenty four BALB/c mice were randomly divided into three groups. K0 was a normal control group, K1 was a positive control group sensitized and challenged to Der p, and P was the treatment group sensitized and challenged to Der p and given *Lactobacillus plantarum* IS-10506 through gavage from day -7 before sensitization until day 27 after sensitization. Expression of claudin-18, occludin, and ZO-1 were examined using immunohistochemistry. Th1, Th2, Th17 cytokine levels in serum and bronchoalveolar lavage (BAL) fluid were examined using the Cytometric Beads Array (CBA). Serum Der p-specific IgE levels and Der p-specific IgA levels in BAL fluid were examined using ELISA. The degree of histopathological inflammation of the lung was examined by hematoxylin and eosin staining.

Results: *Lactobacillus plantarum* IS-10506 was shown to significantly increase claudin-18, occludin, and ZO-1 expression, serum IL-2 levels, IL-17A in BAL fluid, and Der p-specific IgA levels in BAL fluid. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 shown to prevent an increase in the degree of lung histopathological inflammation.

Conclusion: *Lactobacillus plantarum* IS-10506 has been shown to strengthen the integrity of airway tight junctions by increasing the expression of claudin-18, occludin, and ZO-1 proteins in the bronchial epithelium.

Keywords: *Lactobacillus plantarum* IS-10506, tight junction, inflammation

DAFTAR ISI

SAMPUL DALAM	i
HALAMAN AWAL DISERTASI.....	ii
PRASYARAT GELAR	iii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iv
PENETAPAN PANITIA PENGUJI.....	v
PERNYATAAN PENELITIAN.....	vi
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
RINGKASAN	xiv
SUMMARY	xvi
ABSTRACT	xviii
DAFTAR ISI	xix
DAFTAR TABEL	xxiii
DAFTAR GAMBAR	xxv
DAFTAR LAMPIRAN	xxvii
DAFTAR SINGKATAN	xxviii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	8
1.3.1 Tujuan umum	8
1.3.2 Tujuan khusus	8
1.4 Manfaat Penelitian	10
1.4.1 Manfaat teoritis	10
1.4.2 Manfaat praktis	10
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	11
2.1 Alergi Atopi	11
2.2 Alergen	12
2.2.1 Alergen tungau debu rumah	13
2.3 <i>Barrier</i> Epitel dan <i>Tight Junction</i> pada Saluran Napas ...	18
2.3.1 Protein penyusun <i>tight junction</i>	20
2.3.1.1 <i>Claudin</i>	20
2.3.1.2 <i>Occludin</i>	21
2.3.1.3 <i>Zonula occludens</i>	22
2.4 Pengambilan (<i>Uptake</i>) Alergen oleh Sel Epitel dan Pengangkutan Alergen melalui Epitel	22
2.5 Mekanisme Kerusakan <i>Tight Junctions</i> Saluran Napas oleh Alergen Der p	24
2.6 Imunopatogenesis Alergi	25
2.7 Inflamasi Alergi	27
2.8 Hubungan Sitokin Th2 dengan Kerusakan <i>Tight Junctions</i> Saluran Napas	32
2.9 Mikrobiota dan Disbiosis	33
2.10 <i>The Gut-Lung Axis</i>	35
2.11 Probiotik	37

2.11.1 Definisi dan perkembangan probiotik	37
2.11.2 Mekanisme kerja probiotik secara umum	40
2.11.3 <i>Lactobacillus plantarum</i>	41
2.11.4 <i>Lactobacillus plantarum</i> IS-10506	44
2.12 Mekanisme Immunologis Probiotik pada Reaksi Alergi ...	45
2.12.1 Komponen dinding sel probiotik dan interaksi dengan PRR.....	45
2.12.2 Peran probiotik pada induksi TLR, Th1, Th2, Treg, dan Th17 dalam reaksi alergi	48
2.13 Regulasi Probiotik pada Fungsi <i>Barrier</i> Epitel	54
2.14 Penelitian <i>Lactobacillus plantarum</i> dalam Bidang Alergi dan Immunologi	58
2.14.1 Penelitian <i>Lactobacillus plantarum</i> IS-10506 dalam bidang alergi dan imunologi	58
2.14.2 Penelitian <i>Lactobacillus plantarum</i> galur lain dalam bidang alergi dan imunologi	59
2.15 Penelitian <i>Lactobacillus plantarum</i> IS-10506 pada <i>Tight Junction</i> Saluran Cerna	62
2.16 Pemodelan Alergi pada Hewan Coba	63
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	68
3.1. Kerangka Konseptual	68
3.2. Penjelasan kerangka konseptual	69
3.3. Hipotesis penelitian	71
BAB 4 METODE PENELITIAN	74
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	74
4.2 Unit Eksperimen, Replikasi, dan Randomisasi	75
4.2.1 Unit eksperimen	75
4.2.2 Kriteria inklusi	75
4.2.3 Kriteria eksklusi	75
4.2.4 Kriteria putus uji	76
4.2.5 Replikasi	76
4.2.6 Tehnik pengelompokan unit eksperimen (alokasi random)	77
4.3 Variabel dan Definisi Operasional Variabel Penelitian ..	78
4.3.1 Variabel penelitian	78
4.3.2 Definisi Operasional	79
4.4 Bahan Penelitian	82
4.4.1 Hewan coba	82
4.4.2 Bahan perlakuan	82
4.4.3 Bahan pemeriksaan laboratorium	83
4.5 Instrumen Penelitian.....	84
4.6 Waktu dan Tempat Penelitian	84
4.7 Prosedur Penelitian	85
4.8 Pengelolaan dan Analisis Data	90
4.9 Kerangka Operasional Penelitian	92
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	93
5.1 Perbedaan Ekspresi <i>Claudin</i> -18 pada Epitel Bronkus	

antar Kelompok	94
5.2 Perbedaan Ekspresi <i>Occludin</i> pada Epitel Bronkus antar Kelompok	97
5.3 Perbedaan Ekspresi ZO-1 pada Epitel Bronkus antar Kelompok	100
5.4 Perbedaan Kadar Sitokin Th1 antar Kelompok	103
5.4.1 Perbedaan kadar IL-2 serum antar kelompok	103
5.4.2 Perbedaan kadar IL-2 cairan bilas bronkoalveolar antar kelompok	105
5.4.3 Perbedaan kadar IFN- γ serum antar kelompok	106
5.4.4 Perbedaan kadar IFN- γ cairan bilas bronkoalveolar antar kelompok	107
5.5 Perbedaan Kadar Sitokin Th2 antar Kelompok	108
5.5.1 Perbedaan kadar IL-4 serum antar kelompok	108
5.5.2 Perbedaan kadar IL-4 cairan bilas bronkoalveolar antar kelompok	109
5.5.3 Perbedaan kadar IL-5 serum antar kelompok	110
5.5.4 Perbedaan kadar IL-5 cairan bilas bronkoalveolar antar kelompok	111
5.5.5 Perbedaan kadar IL-13 serum antar kelompok	112
5.5.6 Perbedaan kadar IL-13 cairan bilas bronkoalveolar antar kelompok	114
5.6 Perbedaan Kadar Sitokin Th17 antar Kelompok	115
5.6.1 Perbedaan kadar IL-17A serum antar kelompok ...	115
5.6.2 Perbedaan kadar IL-17A cairan bilas bronkoalveolar antar kelompok	116
5.7 Perbedaan Kadar IgE Spesifik Der p Serum antar Kelompok	118
5.8 Perbedaan Kadar IgA Spesifik Der p Cairan Bilas Bronkoalveolar antar Kelompok	119
5.9 Perbedaan Jumlah Sel Inflamasi Cairan Bilas Bronkoalveolar antar Kelompok	121
5.10 Perbedaan Derajat Inflamasi Histopatologi Paru antar Kelompok	122
5.10.1 Perbedaan derajat inflamasi peribronkial antar kelompok	123
5.10.2 Perbedaan derajat inflamasi perivaskular antar kelompok	125
BAB 6 PEMBAHASAN	128
6.1 Pengaruh <i>Lactobacillus plantarum</i> IS-10506 terhadap Ekspresi Protein Penyusun <i>Tight Junctions</i> pada Epitel Bronkus	129
6.2 Pengaruh <i>Lactobacillus plantarum</i> IS-10506 terhadap Kadar Sitokin Th1 dan Th2	132
6.3 Pengaruh <i>Lactobacillus plantarum</i> IS-10506 terhadap Kadar Sitokin Th17	134
6.4 Pengaruh <i>Lactobacillus plantarum</i> IS-10506 terhadap Kadar IgE Spesifik Der p Serum	137

6.5	Pengaruh <i>Lactobacillus plantarum</i> IS-10506 terhadap Kadar IgA Spesifik Der p Cairan Bilas Bronkoalveolar..	138
6.6	Pengaruh <i>Lactobacillus plantarum</i> IS-10506 terhadap Jumlah Sel Inflamasi Cairan Bilas Bronkoalveolar	139
6.7	Pengaruh <i>Lactobacillus plantarum</i> IS-10506 terhadap Derajat Inflamasi Histopatologi Paru	140
6.8	Temuan Baru	140
6.9	Keterbatasan Penelitian	140
BAB 7	PENUTUP	142
7.1	Kesimpulan	142
7.2	Saran	143
DAFTAR PUSTAKA		144
LAMPIRAN		173

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Karakteristik alergen <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	15
Tabel 2.2	Karakteristik probiotik ideal	38
Tabel 2.3	Mikroorganisme yang digunakan sebagai probiotik	40
Tabel 2.4	Kemampuan beberapa probiotik dalam memulihkan <i>barrier</i> epitel saluran cerna.....	55
Tabel 2.5	Perbandingan antara berbagai rute sensitisasi dan paparan (<i>challenge</i>) pada hewan coba model asma	66
Tabel 4.1	Definisi operasional penelitian	79
Tabel 5.1	Karakteristik berat badan subjek penelitian	93
Tabel 5.2	Perbedaan ekspresi <i>claudin</i> -18 pada epitel bronkus	95
Tabel 5.3	Analisis <i>post hoc</i> perbedaan ekspresi <i>claudin</i> -18 pada epitel bronkus	95
Tabel 5.4	Perbedaan ekspresi <i>occludin</i> pada epitel bronkus	98
Tabel 5.5	Analisis <i>post hoc</i> perbedaan ekspresi <i>occludin</i> pada epitel bronkus	98
Tabel 5.6	Perbedaan ekspresi ZO-1 pada epitel bronkus	101
Tabel 5.7	Analisis <i>post hoc</i> perbedaan ekspresi ZO-1 pada epitel bronkus	101
Tabel 5.8	Perbedaan kadar IL-2 serum	103
Tabel 5.9	Analisis <i>post hoc</i> perbedaan kadar IL-2 serum	104
Tabel 5.10	Perbedaan kadar IL-2 cairan bilas bronkoalveolar	105
Tabel 5.11	Perbedaan kadar IFN- γ serum	106
Tabel 5.12	Perbedaan kadar IFN- γ cairan bilas bronkoalveolar	107
Tabel 5.13	Perbedaan kadar IL-4 serum	109
Tabel 5.14	Perbedaan kadar IL-4 cairan bilas bronkoalveolar	110
Tabel 5.15	Perbedaan kadar IL-5 serum	111
Tabel 5.16	Perbedaan kadar IL-5 cairan bilas bronkoalveolar	112
Tabel 5.17	Perbedaan kadar IL-13 serum	113
Tabel 5.18	Perbedaan kadar IL-13 cairan bilas bronkoalveolar	114
Tabel 5.19	Perbedaan kadar IL-17A serum	115
Tabel 5.20	Perbedaan kadar IL-17A cairan bilas bronkoalveolar	117
Tabel 5.21	Analisis <i>post hoc</i> perbedaan kadar IL-17A cairan bilas bronkoalveolar	117
Tabel 5.22	Perbedaan kadar IgE spesifik Der p serum	118
Tabel 5.23	Perbedaan kadar IgA spesifik Der p cairan bilas bronkoalveolar	120
Tabel 5.24	Analisis <i>post hoc</i> perbedaan kadar IgA spesifik Der p cairan bilas bronkoalveolar	120
Tabel 5.25	Perbedaan jumlah sel neutrofil cairan bilas bronkoalveolar	122
Tabel 5.26	Perbedaan derajat inflamasi peribronkial	123
Tabel 5.27	Analisis <i>post hoc</i> perbedaan derajat inflamasi peribronkial	124
Tabel 5.28	Perbedaan derajat inflamasi perivaskular	125

Tabel 5.29	Analisis <i>post hoc</i> perbedaan derajat inflamasi perivaskular	125
------------	--	-----

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Struktur <i>junctional</i> pada sel epitel saluran napas	19
Gambar 2.2	Gambaran potong lintang mukosa saluran napas menunjukkan berbagai jalur berbeda yang dilewati oleh suatu alergen	23
Gambar 2.3	Mekanisme reaksi alergi	26
Gambar 2.4	Inflamasi pada alergi	29
Gambar 2.5	Limfosit T pada alergi.....	30
Gambar 2.6	Mekanisme supresi yang dimediasi oleh sel Treg Foxp3 ⁺	31
Gambar 2.7	Dua arah dari <i>the gut-lung axis</i>	37
Gambar 2.8	Mekanisme kerja utama dari probiotik	41
Gambar 2.9	Komponen dinding sel <i>Lactobacillus plantarum</i> galur WCFS1	47
Gambar 2.10	Efek biologis dari probiotik	52
Gambar 3.1	Kerangka konseptual penelitian.....	68
Gambar 4.1	Skema rancangan penelitian	74
Gambar 4.2	Kerangka operasional penelitian.....	92
Gambar 5.1	Ekspresi <i>claudin-18</i> pada epitel bronkus	95
Gambar 5.2	Pengecatan imunohistokimia epitel bronkus yang mengekspresikan <i>claudin-18</i> dengan pembesaran lensa 400x	96
Gambar 5.3	Ekspresi <i>occludin</i> pada epitel bronkus	98
Gambar 5.4	Pengecatan imunohistokimia epitel bronkus yang mengekspresikan <i>occludin</i> dengan pembesaran lensa 400x	99
Gambar 5.5	Ekspresi ZO-1 pada epitel bronkus	101
Gambar 5.6	Pengecatan imunohistokimia epitel bronkus yang mengekspresikan ZO-1 dengan pembesaran lensa 400x	102
Gambar 5.7	Kadar IL-2 serum	104
Gambar 5.8	Kadar IL-2 cairan bilas bronkoalveolar	105
Gambar 5.9	Kadar IFN- γ serum	106
Gambar 5.10	Kadar IFN- γ cairan bilas bronkoalveolar	108
Gambar 5.11	Kadar IL-4 serum	109
Gambar 5.12	Kadar IL-4 cairan bilas bronkoalveolar	110
Gambar 5.13	Kadar IL-5 serum	111
Gambar 5.14	Kadar IL-5 cairan bilas bronkoalveolar	112
Gambar 5.15	Kadar IL-13 serum	113
Gambar 5.16	Kadar IL-13 cairan bilas bronkoalveolar	114
Gambar 5.17	Kadar IL-17A serum	116
Gambar 5.18	Kadar IL-17A cairan bilas bronkoalveolar	117
Gambar 5.19	Kadar IgE spesifik Der p serum	119
Gambar 5.20	Kadar IgA spesifik Der p cairan bilas bronkoalveolar ..	120
Gambar 5.21	Jumlah sel neutrofil cairan bronkoalveolar	122
Gambar 5.22	Derajat inflamasi peribronkial	124

Gambar 5.23	Derajat inflamasi perivaskular	126
Gambar 5.24	Pemeriksaan histopatologi inflamasi paru menggunakan pewarnaan H-E dengan pembesaran lensa 400x	127

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Sertifikat Kelaikan Etik Penelitian	173
Lampiran 2	Surat Izin Penelitian	174
Lampiran 3	Prosedur Sensitisasi Alergen Der p Intraperitoneal	175
Lampiran 4	Prosedur Paparan Alergen Der p Secara Inhalasi	178
Lampiran 5	Prosedur Pengorbanan Hewan Coba	180
Lampiran 6	Prosedur Pembilasan Bronkoalveolar	182
Lampiran 7	Prosedur Pemeriksaan Histopatologi Derajat Inflamasi Paru Mencit	183
Lampiran 8	Prosedur Pemeriksaan Imunohistokimia <i>Claudin-18</i> , <i>Occludin</i> , <i>ZO-1</i>	184
Lampiran 9	Prosedur Pemeriksaan <i>Cytometric Beads Array Mouse</i> <i>Th1/Th2/Th17 Cytokine</i>	188
Lampiran 10	Prosedur Pemeriksaan <i>Cytometric Beads Array Mouse</i> <i>IL-5 dan IL-13 Flex Set</i>	193
Lampiran 11	Prosedur Pemeriksaan ELISA IgE Spesifik Der p Serum	201
Lampiran 12	Prosedur Pemeriksaan ELISA IgA Spesifik Der p Cairan Bilas Bronkoalveolar	206
Lampiran 13	Dokumentasi Penelitian	211
Lampiran 14	Analisis Statistik	215
Lampiran 15	Sertifikat ELPT (<i>English Language Proficiency Test</i>)..	247
Lampiran 16	Publikasi Karya Ilmiah	248

DAFTAR SINGKATAN

AJ	: <i>Adherens junctions</i>
AJC	: <i>Apical junctional complexes</i>
ANOVA	: <i>Analysis of variance</i>
APC	: <i>Antigen-presenting cells</i>
B ϵ	: <i>B cell producing ϵ transcripts and IgE</i>
BAL	: <i>Bronchoalveolar lavage</i>
BB	: <i>Berat badan</i>
CBA	: <i>Cytometric bead array</i>
CCL11	: <i>C-C chemokine ligand 11</i>
CCL17	: <i>C-C chemokine ligand 17</i>
CCL22	: <i>C-C chemokine ligand 22</i>
CCR4	: <i>C-C chemokine receptor 4</i>
CD4	: <i>Cluster of differentiation 4</i>
CD25	: <i>Cluster of differentiation 25</i>
CD39	: <i>Cluster of differentiation 39</i>
CD73	: <i>Cluster of differentiation 73</i>
CD80	: <i>Cluster of differentiation 80</i>
CD86	: <i>Cluster of differentiation 86</i>
CFU	: <i>Colony forming unit</i>
CPS	: <i>Capsular polysaccharide</i>
CS	: <i>Cronobacter sakazakii</i>
CTLA-4	: <i>Cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4</i>
cys-LTs	: <i>Cysteinil leukotriene</i>
DC	: <i>Dendritic cells</i>
Der f	: <i>Dermatophagoides farinae</i>
Der p	: <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
DNA	: <i>Deoxyribo nucleic acid</i>
DNBS	: <i>Dinitrobenzene sulfonic acid</i>
DSS	: <i>Dextran sodium sulfate</i>
ECN	: <i>Escherichia colli Nissle 1917</i>
EIEC	: <i>Enteroinvasive Escherichia coli</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EPEC	: <i>Enteropathogenic Escherichia coli</i>
ERK1	: <i>Extracellular signal-regulated protein kinases 1</i>
ETEC	: <i>Enterotoxigenic Escherichia coli</i>
FAO	: <i>Food Agriculture Organization</i>
FMT	: <i>Faecal microbiota transplantation</i>
Foxp3 ⁺	: <i>Forkhead box p3⁺</i>
GIT	: <i>Gastrointestinal tract</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor</i>
HDM	: <i>House dust mite</i>
I- κ B	: <i>Inhibitor-κB</i>
IEC	: <i>Intestinal epithelial cells</i>
IFN- γ	: <i>Interferon-γ</i>

IgA	: Immunoglobulin A
IgE	: Immunoglobulin E
IgG	: Immunoglobulin G
IgG ₁	: Immunoglobulin G ₁
IgG ₂	: Immunoglobulin G ₂
IL-2	: <i>Interleukin-2</i>
IL-4	: <i>Interleukin-4</i>
IL-5	: <i>Interleukin-5</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-9	: <i>Interleukin-9</i>
IL-10	: <i>Interleukin-10</i>
IL-12	: <i>Interleukin-12</i>
IL-13	: <i>Interleukin-13</i>
IL-17	: <i>Interleukin-17</i>
IL-25	: <i>Interleukin-25</i>
IL-35	: <i>Interleukin-35</i>
IRS	: <i>Immunoreactive score</i>
JNK	: <i>Janus kinases</i>
LAG-3	: <i>Lymphocyte-activation gene 3</i>
LGG	: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG
LPS	: Lipopolisakarida
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
LTA	: <i>Lipoteichoic acid</i>
MAMP	: <i>Microorganism-associated molecular pattern</i>
MAPK	: <i>Mitogen-activated protein kinases</i>
MD-DC	: <i>Monocyte derived dendritic cell</i>
MHC	: <i>Major histocompatibility complex class</i>
NEC	: <i>Nectrotizing enterocolitis</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear factor κB</i>
OVA	: Ovalbumin
PAF	: <i>Platelet activating factor</i>
PAR	: <i>Protease-activated receptors</i>
PGD ₂	: <i>Prostaglandin D₂</i>
PRR	: <i>Pattern recognizing receptor</i>
R-IVET	: <i>Resolvase-based in vivo expression technology</i>
rRNA	: <i>r Ribo nucleic acid</i>
SCF	: <i>Stem cell factor</i>
SCFAs	: <i>Short-chain fatty acids</i>
SCORAD	: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>
sIgA	: <i>Secretory Immunoglobulin A</i>
TAMP	: <i>Tight junction-associated MARVEL protein</i>
TCR	: <i>T cell receptor</i>
TGF- β	: <i>Transforming growth factor-β</i>
Th0	: <i>T helper 0, uncommitted T cell</i>
Th1	: <i>T helper 1</i>
Th2	: <i>T helper 2</i>
Th9	: <i>T helper 9</i>
Th17	: <i>T helper 17</i>

TJ	: <i>Tight junctions</i>
TLR2	: <i>Toll like receptor 2</i>
TLR4	: <i>Toll like receptor 4</i>
TLR9	: <i>Toll like receptor 9</i>
TNF α	: <i>Tumor necrosis factor α</i>
Treg	: <i>T regulator</i>
TSLP	: <i>Thymic stromal lymphopoietin</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
WTA	: <i>Wall teichoic acid</i>
ZO	: <i>Zonula occludens</i>
β -LG	: <i>β-lactoglobulin</i>